

**INFECCION E INMUNIDAD:
BACTERIAS, PROTOZOARIOS Y
HELMINTOS**

Jorge E. Ossa L., M.V., M.S., Ph.D.*

Para empezar una conferencia con un título tan ambicioso, deberíamos empezar por hacer algunas generalidades acerca de los mecanismos no específicos de resistencia; sin embargo, dada la premura del tiempo y el hecho de que una lista de mecanismos no específicos de resistencia no es extraña para el Médico Veterinario, voy a entrar directamente a considerar mecanismos inmunológicos contra las bacterias, los virus, los parásitos y el cáncer.

BACTERIAS

Primero que todo tenemos que recordar que no todo tiene que ser agresión, cuando estamos hablando de microorganismos, pues aunque potencialmente patógenos, muchos son nuestros aliados en el mundo microbiano, sin los cuales la vida sería menos placentera.

La presencia de la bacteria es solamente uno de los factores necesarios para que se presente la enfermedad; también se tiene que tener en cuenta la susceptibilidad del huésped individual, la presencia de condiciones como tejidos traumatizados, la localización del agente y la virulencia del mismo.

En general las bacterias están conformadas por un genoma (con ácidos nucleicos y proteínas), el citoplasma con

toda clase de enzimas y otras sustancias potencialmente antigénicas, una pared celular que contiene los llamados antígenos "O", una cápsula que contiene los antígenos "K" y unos flagelos que contienen el antígeno "H".

En bacterias Gram positivas la membrana es principalmente proteína, pero en bacterias Gram negativas, esta membrana está constituida por lipopolisacárido (LPS), que es una mezcla de polisacáridos, lípidos y proteínas. Este LPS constituye las endotoxinas bacterianas.

Las cápsulas de las bacterias son hidrofílicas y por lo tanto las bacterias que las poseen como la *Klebsiella*, no son fagocitadas a menos que existan anticuerpos que opsonicen y faciliten el acercamiento del fagocito. Por lo tanto los anticuerpos son necesarios para la protección contra este tipo de agentes.

Los flagelos son proteína (Flagelina) de muy buena calidad antigénica.

Otro tipo de antígenos que podemos encontrar en las bacterias, son las exotoxinas que se producen en el citoplasma de las bacterias Gram positivas y son las responsables de la enfermedad en algunos casos. Estas exotoxinas son altamente antigénicas y se dejan neutralizar fácilmente por los anticuerpos (antitoxinas).

Para entender mejor los mecanismos inmunológicos contra los agentes infecciosos es importante revisar someramente los mecanismos de patogénesis. En el caso de las bacterias, sabemos que éstas pueden producir enfermedad de múltiples formas, pero podemos mencionar dos mecanismos generales:

- Por la liberación de endo y exotoxinas.
- Por la invasión y multiplicación (produciendo además daño físico).

Un ejemplo clásico de patogénesis por bacterias exotoxigénicas es el caso del **Clostridium tetani**, que produce una neurotoxina. La bacteria es estrictamente anaeróbica y se multiplica solamente cuando la tensión de O₂ es baja, como ocurre en los sitios de destrucción celular. La toxina se libera en forma de protoxina y es activada por enzimas proteolíticas; la toxina viaja por los troncos nerviosos hasta los ganglios espinales donde interfiere con la sinapsis inhibitoria para producir el espasmo característico de la enfermedad. Otra toxina importante de los clostridios es la toxina alfa del **C. perfringens** que causa hemólisis y necrosis, favoreciendo así, el crecimiento de la bacteria.

Entre las bacterias endotoxigénicas, encontramos las enterobacterias que se caracterizan por poseer lipopolisacáridos en su membrana. El LPS tiene una larga lista de actividades biológicas (activa macrófagos, inhibe la migración de los leucocitos, activa la vía alterna del complemento, activa el factor de Hageman, es un mitógeno para los linfocitos B, estimula una mejor respuesta de anticuerpos, estimula la liberación del interferón, estimula la glicólisis en todo tipo de células y además es tóxico en dosis altas). La actividad tóxica está asociada con la frac-

ción lipídica (lípidos A), mientras que la antigeneidad está dada por polisacárido con base en el tipo de azúcar presente.

Así es como se ha podido hacer la clasificación de muchas de estas bacterias, como en el caso de las 1.500 variedades de salmonelas.

Las bacterias Gram negativas, con cápsula, pueden presentarse en dos formas: lisa o rugosa; siendo la forma lisa la más patogénica. La forma rugosa tiende a ser avirulenta y varias de estas han sido utilizadas como vacunas (cepa 45/20 de Brucela, por ejemplo).

Como se dijo antes, las endotoxinas fijan el complemento por la vía alterna y como consecuencia de ellos, la fracción C3b del complemento aglutina las plaquetas y se liberan sustancias procoagulantes. La endotoxina, además, activa directamente el factor de Hageman y como producto de todos estos mediadores se produce la reacción de Schwartzman: cuando se aplica endotoxina en forma intravenosa, seguido unas horas más tarde por una segunda inoculación intradérmica, en unas pocas horas se produce una reacción hemorrágica-necrótica, debido a la trombosis y los infartos locales (también puede presentarse una reacción de Schwartzman generalizada si la segunda inoculación se hace por la vía intravenosa).

Finalmente consideremos la patogenicidad de las bacterias invasivas. En este caso la enfermedad se produce por el daño físico y por factores químicos como la hialuronidasa que destruye el tejido conectivo, enzimas fibrinolíticas, colagenasa, elastasa, proteasas (que pueden inclusive atacar los anticuerpos y fracciones del complemento) y coagulinas. Otro tipo de bacterias invasivas son las bacterias intracelulares como la

Brucela, las micobacterias, la listeria y la salmonela, las cuales resisten la destrucción dentro del macrófago y utilizan a la célula como vehículo y escondite. La resistencia a la destrucción se puede dar por inhibición de la fusión del fagosoma con el lisosoma, o bien porque las bacterias resisten la acción enzimática dentro del fagolisosoma.

Nada hemos dicho hasta ahora acerca de las Rickettsias y las Clamidas, pero debemos recordar: este tipo de parásitos también son de naturaleza intracelular y por lo tanto, para efectos de esta discusión debemos considerarlos en el mismo grupo de las bacterias intracelulares.

Ahora podemos entonces entrar a hacer algunos comentarios sobre los mecanismos de resistencia antibacteriana. Además de los mecanismos inespecíficos, entre los cuales debemos recordar la resistencia genética, la susceptibilidad individual y de especie, factores físicos como la evacuación de heces y de orina, etc., factores químicos como la lisozima, la transferrina, la lactoferrina, la espermina, la mieloperoxidasa, etc., factores celulares como los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, las plaquetas, los monocitos—macrófagos y factores microbiológicos como la competencia bacteriana; tenemos varios mecanismos específicos de inmunidad contra las bacterias, los cuales podríamos dividir en la siguiente forma:

- La neutralización de toxinas y enzimas por anticuerpos.
- La destrucción de la bacteria mediante la acción combinada de anticuerpos, complemento y lisozima.
- La opsonización de las bacterias por anticuerpos y por fracciones del complemento (lo que resulta en fago-

citosis y destrucción de la bacteria).

- La fagocitosis de las bacterias por parte de macrófagos activados (la activación de los macrófagos se logra entre otras formas, mediante la liberación de linfoquinas por parte de linfocitos T inmunes).

En el caso de los organismos exotoxigénicos, la inmunidad debe estar dirigida contra la toxina, en primer lugar, y esta función la cumplen los anticuerpos que neutralizan la toxina inhibiendo la unión de la misma con su sustrato específico. Por otro lado el sistema inmune debe procurar la eliminación del microorganismo, cosa que resulta más difícil, puesto que éstos se encuentran generalmente en una masa de tejido necrótico.

La protección contra las bacterias invasivas está dada principalmente por anticuerpos contra los antígenos superficiales de la bacteria. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos K neutralizan el efecto antifagocítico de las cápsulas. En los microorganismos que carecen de cápsulas los anticuerpos están dirigidos principalmente contra los flagelos (antígeno H). (Los flagelos se aglutinan, se inhibe el movimiento de la bacteria y a la vez los anticuerpos cumplen su función de opsonización). Algunas bacterias son destruidas mediante los monocitos—macrófagos o por los polimorfonucleares, mientras que otras son destruidas por la sola acción de los anticuerpos y el complemento (bien por la vía clásica o por la vía alterna).

Las lesiones producidas por el complemento sobre las paredes celulares de las bacterias Gram negativas no siempre son suficientes para matar estos microorganismos, pero la pared lesionada expone sitios susceptibles al ataque por parte de otros factores como lisozima.

En la opsonización de las bacterias la IgM es por lo menos 500 a 1000 veces más eficiente que la IgG y por lo menos 100 veces más efectiva para desencadenar la reacción del complemento. Justamente, la primera Inmunoglobulina que aparece en el proceso de una respuesta inmune, es la IgM que por lo tanto juega un papel primordial en la defensa temprana del huésped.

En el caso de las bacterias intracelulares facultativas, los anticuerpos no son de tanta importancia como en los casos anteriores, pues dentro de las células los microorganismos están relativamente protegidos de la acción de los anticuerpos. En este caso, la transmisión pasiva de anticuerpos no tienen mayor efecto en la protección; pero si se transfieren linfocitos inmunes, si se puede lograr la transmisión pasiva de la resistencia. El tipo de inmunidad más importante en este caso es la inmunidad celular (linfocitos T); si bien en un principio los macrófagos no son capaces de destruir el microorganismo en unos 10 a 12 días, una vez que se han sensibilizado los linfocitos T y se inicia la producción de linfoquinas los macrófagos son capaces de deshacerse del parásito. Estos macrófagos **activados** presentan cambios en su tamaño (se hacen más grandes), aumentan su capacidad metabólica y aumenta también el número de lisosomas. Estos cambios están asociados con una mayor actividad bactericida. Estos macrófagos **activados** son relativamente inespecíficos y por esta razón las infecciones con parásitos intracelulares se asocia con una mayor capacidad de destrucción de un amplio rango de agentes. Finalmente, podríamos hacer otra generalización con respecto a este tipo de bacterias intracelulares y es que vacunas a base de bacterias muertas, si bien pueden inducir

la formación de anticuerpos, no son protectores porque no estimulan una buena inmunidad de tipo celular.

La pregunta que podemos hacer ahora es la siguiente: Si en verdad disponemos de un sistema inmune tan completo y eficiente, ¿por qué todavía sufrimos enfermedad?

Para responderlo es bueno hacer de abogado del diablo y tratar de defender el agente infeccioso. Tenemos que tener en cuenta que los microorganismos como sus huéspedes, somos cada uno miembros de una especie y portadores de una información genética que tenemos la misión de preservar y transmitir (si bien en el caso de la especie humana, dotada del cerebro más desarrollado, este principio pueda ser discutible). De todas maneras, parásitos y huéspedes tienen que evolucionar para adaptarse al medio y por lo tanto se espera que si los huéspedes por un lado desarrollan mecanismos de defensa, los parásitos por el otro estén desarrollando formas de evadir esos mecanismos. La presencia de cápsulas antifagocíticas, la capacidad de sobrevivir entre los macrófagos, la capacidad de producir proteasas que pueden destruir los anticuerpos, la capacidad de destruir macrófagos como en el caso de la **Pasteurella hemolítica** y la **Moraxella bovis** (en bocinos) y el **Hemophilus pleuroneumoniae** en cerdos, amén de otros mecanismos más sutiles como la variación antigénica que se da en **Campilobacter fetus**, mediante la cual la población de bacterias cambia sus características antigénicas de tal suerte que la respuesta inmune relativamente efectiva hasta el momento, se hace inoperante y el huésped que da en las condiciones de una infección primaria. Esto nos puede dar una idea de la larga

lista de mecanismos desarrollados por las bacterias para sobrevivir ante la eficiencia del sistema inmune.

PROTOZOARIOS Y METAZOARIOS

En los parásitos, como comunmente llamamos a los protozoarios y a los metazoarios, como en las bacterias y los virus que ya consideramos, el éxito de la parasitosis depende del grado de adaptación al medio ambiente dentro del huésped. Desde el punto de vista inmunológico, esa adaptación se da en la medida en que el parásito sea capaz de permanecer en el huésped en tal forma que no sea reconocido como extraño.

El parasitismo ideal, como el logrado por las mitocondrias y los cloroplastos, que no son otra cosa que bacterias y algas respectivamente, que han logrado integrarse y hacerse necesarios para la vida de sus huéspedes: las células animales y las células vegetales. En este mismo orden de ideas, podemos mencionar a los plásmides bacterianos, muchos de los cuales codifican por proteínas de importancia vital para las bacterias, como es el caso de los plásmides que llevan la información para la resistencia a los antimicrobianos.

Un parásito muy cercano a ese parasitismo ideal podría ser el *T. gondii*, que tiene la capacidad de infectar una gran variedad de especies de mamíferos y aves, produciendo enfermedad en sólo una ínfima parte de los huéspedes.

Inicialmente se pensó que los parásitos no serían muy inmunogénicos puesto que el sistema inmune permitía infestaciones de gran magnitud; sin embargo en los últimos años se ha comprobado que los parásitos sí contienen sustancias alta-

mente antigénicas y que los huéspedes sí responden con anticuerpos e inmunidad celular contra los mismos. Los anticuerpos se consideran críticos para el control de los parásitos libres y para reducir las parasitemias, mientras que la inmunidad celular parece estar dirigida principalmente contra la célula infectada.

Los anticuerpos que reaccionan con el parásito, opsonizan, inmovilizan y aglutinan los protozoarios; o bien con la ayuda del complemento, el parásito podría ser destruido. Existe además un grupo de anticuerpos llamados ablastinas que pueden interferir con la replicación del parásito, actuando aparentemente contra las enzimas del mismo.

En el caso del *T. gondii* se produce una respuesta de tipo humoral y una respuesta de tipo celular. Los anticuerpos son importantes contra los parásitos libres, pero de muy poca ayuda en caso de los parásitos intracelulares, pues el *Toxoplasma* permite la fagocitosis por los macrófagos pero inhibe la fusión del fagosoma y el lisosoma, de tal suerte que el parásito queda libre y seguro para replicarse en el fagosoma: libre de enzimas lisosomales y protegido de los anticuerpos. En este caso son los linfocitos T los que pueden actuar eficientemente, liberando linfoquinas que activan los macrófagos. Igualmente los linfocitos citotóxicos pueden actuar directamente contra los taquizoitos o contra la célula infectada.

Cuando el *Toxoplasma* está enquistado, el problema es más grave, pues en esta forma no se despierta una respuesta inmune contra el parásito y la evidencia histopatológica indica que no hay una respuesta inflamatoria celular.

Los mecanismos inmunológicos efectivos contra coccidias y babesias son sólo

parcialmente conocidos, pero se sabe por lo menos que sí hay respuesta y que se puede desarrollar resistencia contra estos parásitos, si bien la naturaleza de este tipo de resistencia no se conoce. El concepto de que sólo mediante pre-munición, que implica la presencia permanente del parásito en el huésped, se puede lograr la resistencia, ha sido superado; pero aparentemente la presencia de los parásitos sí se requiere para lograr inmunidad contra cepas heterólogas. El papel del bazo en la babesiosis tampoco ha sido esclarecido, pero se sabe que la esplenectomía estimula la recrudescencia de las infecciones crónicas por estos parásitos.

Los protozoarios poseen, como los virus y las bacterias, mecanismos para escapar de la respuesta inmune. La *Theileria parva*, por ejemplo, invade linfocitos T; el *Trypanosoma cruzi* estimula células T supresoras; la *Babesia bovis* induce inmunosupresión en los bovinos logrando así su propio beneficio y el de las garrapatas (sus vectores), que en esta forma puede invadir en forma más exitosa a su huésped.

Finalmente, un sistema muy eficiente para evadir la respuesta, es el cambio antigénico que ya hemos mencionado y que los protozoarios, especialmente los tripanosomas saben utilizar en sumo grado; igualmente se ha detectado este tipo de cambio en las babesias y las plasmodias, aunque en éstos últimos los cambios son menores.

HELMINTOS

En el caso de los helmintos, si bien se producen anticuerpos de las clases M, G y A; lo más llamativo es la alta respuesta de IgE. Esta inmunoglobulina es importante para regular la carga de parásitos.

En el sitio de la inflamación, como respuesta a estos parásitos se presenta un tipo clásico de hipersensibilidad inmediata: la degranulación de los mastocitos estimulada por la IgE, conduce a la liberación del factor quimiotáctico para los eosinófilos con lo cual se logra la llegada de grandes cantidades de estas células al sitio de la inflamación y también la liberación de eosinófilos a la circulación general (eosinofilia). Los macrófagos también tienen su participación en estos casos a través de la IgE y desde luego los anticuerpos y el complemento pueden activarse para tratar de destruir el parásito y para realimentar la cascada de factores que mantienen la inflamación. El resultado final puede ser la destrucción del parásito, pero no siempre se logra este objetivo. De mucho interés es el hecho de que la respuesta inmune contra el parásito puede tener como resultado la inhibición de la reproducción del mismo o por lo menos su disminución; una posible explicación es que ante la imposibilidad de destruir el parásito, la respuesta inmune se especialice contra ciertas partes claves del mismo; por ejemplo, la Ostertagia, en terneros inmunes, no desarrolla pliegues vulvares y en el caso de la Cooperia,

hay fallas en el desarrollo de las espículas.

Existen evidencias claras de que hay una respuesta inmune celular contra los helmintos, y que esta respuesta es efectiva contra algunos parásitos pero la sensación general que nos podemos formar al analizar el problema así someramente, es que la respuesta inmune contra los helmintos no es completamente eficiente. La explicación para lo anterior tendríamos que buscarla en los mecanismos de evasión de la respuesta, de los cuales ya hemos mencionado algunos; pero entre los

helmintos es importante mencionar uno más, que consiste en que los parásitos desarrollan antígenos similares a los del huésped, aprovechando para sí las bondades de la tolerancia inmunológica contra los antígenos propios. También es importante mencionar a este respecto que existen anticuerpos dirigidos contra el parásito que no tienen una función

protectora mediante el bloqueo o enmascaramiento de los antígenos del mismo. Por último debemos mencionar que también los helmintos pueden causar inmunosupresión y esto se traduce en mayor susceptibilidad a otras infecciones y en disminución de la efectividad de las vacunaciones.